

5. Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Дзизава И.И., Котив Б.Н., Белевич В.Л., Смородский А.В. // Новости хирургии. – 2009. – Том 17. – № 4. – С. 9–15.

6. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding / Villanueva C., Piqueras M., Aracil C., Gómez C., López-Balaguer J.M., Gonzalez B., Gallego A., Torras X., Soriano G., Sáinz S. et al. // J Hepatol. – 2006. – vol. 45. – № 4. – P. 560–567.

7. Endoscopic hemostasis for bleeding gastric varices treated be combination of variceal ligation and sclerotherapy with N-butyl-2-cyanocrylate / Sugimoto N., Watanabe K., Watanabe K., Ogata S., Shimod R., Sakata H., Eguchi Y., Mizuta T., Tsunads S., Iwakari R., Nojiri J., Mizuguchi M., Kudo S., Migazaki K., Fujimoto K. // J.Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. № 7. – P. 528–532.

8. Gastro-esophageal Devascularization and Esophageal Transection for Bleeding Esophageal Varices after Failed Injection Sclerotherapy: Long-Term Follow-Up Report / Qazi S.A., Khalid K., Majeed A., Hameed A., Al-Wahabi K., Galul R., Al-Salamah S.M. Transabdominal // World J Surg. – 2006. – Vol. 30. – №7. – P. 1329–1337.

9. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices / D. K. Park [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 1024–1051.

10. Lo GH/ The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal vrices//Clin Liver Dis. 2010. – Vol. 14. – № 2. – P. 307–323

11. Complication of liver cirrhosis: oesophageal varices, ascites and hepatocellular capcinoma / F. X. Troillet [et al.] // Rev. med. Suisse. – 2005. – Vol. 1. – P. 249–255.

12. Emergency endoscopic variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding / W. C. Chen [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. – 2006. – Vol. 69. – P. 55–57.

13. Холматов П.К. Эндоскопические методы профилактики и лечения пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза / П.К. Холматов, Т.Е. Еулмурадов, Х.Х. Курбанов // Анн. хир. гепатол. – 2005. – Т. 10. – С. 92.

14. Embolization combined with endoscopic variceal ligation for the treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with cirrhosis / L. Y. Huang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2007. – Vol. 120. – P. 36–40.

Поступила 09.06.2016

**Н.И. ГЛУШКОВ, М.А. ИВАНОВ, М.С. ХВОСТОВА, А.А. МИЩЕНКО,  
П.Б. БОНДАРЕНКО, С.А. ВИННИЧУК, Ж.М. ПИХАНОВА**

## **ФАТАЛЬНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ И АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ – ДВЕ ГРАНИ ОДНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ?**

*Кафедра общей хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский проспект, 47/17. Тел. 8-921-325-98-14.*

*E-mail: zhanna.pikhanova@yandex.ru*

Есть сторонники и противники теории общности артериальных и венозных тромбозов. Для выяснения взаимосвязи между неблагоприятными кардиоваскулярными событиями и венозным тромбоэмболизмом изучены протоколы вскрытия у 1316 умерших с 2009 по 2014 г. Артериальные тромботические события выявлены у 375 человек. Общее количество умерших от венозных тромбоэмболий (ВТЭ) составило 178 пациентов, при этом у лиц с артериальными тромбозами частота ВТЭ составила 10 %. Больные с коронарными, брахиоцефальными и периферическими артериальными тромбозами имели повышенную вероятность ВТЭ (OR соответственно 3,2; 1,9; 1,4). Отдельно анализировались анамнестические тромботические события – среди них частота ВТЭ также была выше. Среди факторов риска ВТЭ у обследованных можно назвать компоненты метаболического синдрома.

*Ключевые слова:* венозный тромбоэмболизм, метаболический синдром, артериальный тромбоз, атеросклероз.

**N.I. SGLUSHKOV, M.A. IVANOV, M.S. KHVOSTOVA, A.A. MISHCHENKO,  
P.B. BONDARENKO, S.A. VINNYCHUK, ZH.M. PIKHANOVA**

**IF FATAL PULMONARY EMBOLISM AND ARTERIAL THROMBOTIC EVENTS ARE TWO FACES OF THE  
ONE DISEASE?**

*Department of General surgery St. Petersburg 195067, Piskarevsky prospect, 47/17, North-Western state  
medical University named after I.I. Mechnikov.*

*Tel. 8-921-325-98-14. E-mail: zhanna.pikhanova@yandex.ru*

There are proponents and opponents the theory of relation arterial and venous thrombosis. To clarify the relationship between adverse cardiovascular events and venous thromboembolism 1316 died persons autopsy reports were studied from 2009 to 2014. Arterial thrombotic were found in 375 people. The total number of deaths from venous thromboembolism (VTE) amounted to 178 patients, and the patients with arterial thrombosis frequency of VTE was 10 %. Patients with

coronary, brachiocephalic and peripheral arterial thrombosis had an increased likelihood of VTE (OR, respectively, 32; 1,9; 1,4). The medical history of thrombotic events was studied, the frequency of VTE among them was also higher. Components of the metabolic syndrome should be called among the factors of VTE risk.

**Key words:** venous thromboembolism, metabolic syndrome, arterial thrombosis, atherosclerosis.

### Введение

Успехи современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии не могут переломить тенденции к росту числа негативных исходов ТЭЛА и артериальных тромбозов различной локализации [2]. К последним необходимо отнести тромбозы коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда, цервико-краниальные тромбозы у лиц с ишемическим инсультом, периферические, мезентериальные артериальные тромботические события. Значимое отсутствие улучшения исходов может быть обусловлено нечёткими представлениями о факторах риска указанных патологических состояний [3]. В полной мере это относится к артериальным и венозным тромботическим событиям, связь между которыми не выяснена до сих пор даже с учётом информации об ассоциированном течении указанных заболеваний [4]. Вместе с тем единого взгляда на патогенетическую общность венозных и артериальных тромбозов не наблюдается с учётом определяющего влияния изменений сосудистой стенки у больных с артериальными неблагоприятными событиями [10]. Важным инструментом для уточнения упомянутых взаимосвязей может быть исследование причин госпитальной смертности, способное продемонстрировать максимально драматичные аспекты взаимосвязи артериальных и венозных тромбозов [14].

### Материалы и методы

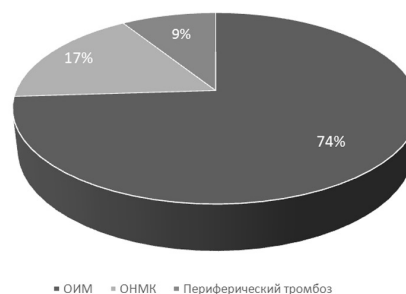
В период 2009–2014 гг. зарегистрировано 1316 аутопсий по итогам госпитальной смертности. Все аутопсии проводились согласно стандартному протоколу и выполнялись опытными специалистами. Результаты классифицированы согласно стандартной кодировке патологических состояний. При подозрении на венозный тромбоз (ТГВ) детально исследовали систему нижней полой вены как источник эмболии, включая маточные и простатические венозные сплетения. В процессе аутопсии детально оценивалось состояние лёгочных артерий, в т.ч. на микроскопическом уровне. Подтверждение лёгочного эмболизма осуществлялось макроскопическим исследованием препаратов. Венозный тромбоземболизм (ВТЭ) классифицировали как наличие ТЭЛА и проксимального флеботромбоза.

Артериальные тромботические и эмболические события подразделены в настоящем исследовании как причины инфаркта миокарда (коронарный бассейн), ишемического инсульта (каротидный и вертебробазилярный бассейн), а также нарушений периферического и мезентерального кровообращения (периферические тромбозы и эмболии).

Результаты были разнесены по шкале среднеарифметических значений (mean) ± стандартное отклонение (SD). Сравнение групп средних арифметических значений было проведено посредством использования непараметрического критерия Манна – Уитни. Разница в категориальных переменных была проанализирована с помощью  $\chi^2$  Пирсона и критерия Фишера. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался при  $P < 0,05$ . Относительный риск воздействия оценивали по отношению шансов (OR). Доверительные интервалы (CI) строились для доверительной вероятности  $p = 95\%$ . Математическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.

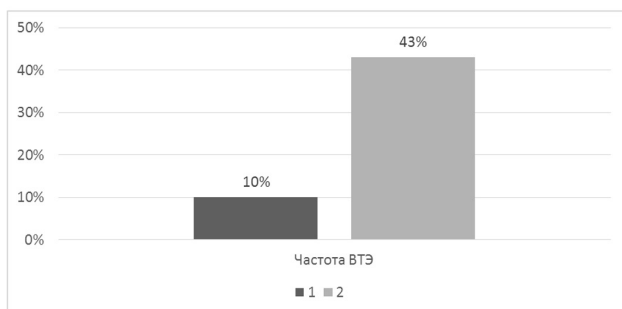
### Результаты

Артериальные тромботические события различной локализации были выявлены в 28 % наблюдений (у 375 человек). При этом отмечены различия по частоте артериальных тромбозов в различных сосудистых бассейнах: коронарная локализация тромбозов выявлена в 274 наблюдениях (73 % от всех артериальных тромбозов), краниоцервикальная – в 64 (17 % больных) и периферический артериальный тромбоз – в 37 (9 % лиц; рис. 1).



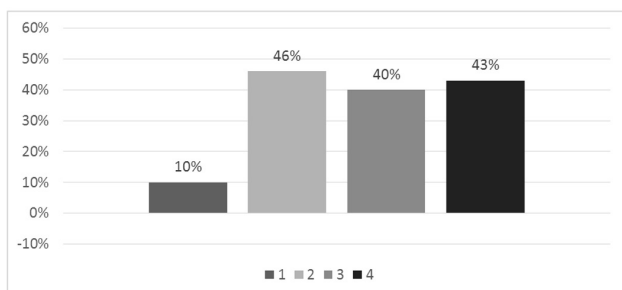
**Рис. 1.** Частота артериальных тромбозов различной локализации.

Общее число наблюдений ВТЭ (как причина смертельного исхода) составило 13,5 % от всех аутопсий (178 пациентов). Частота ВТЭ у лиц с артериальными тромбозами различной локализации – 43,5 % (165 человек). Вместе с тем среди больных без артериальных тромбозов количество фатальных ВТЭ составило 10 % (93 пациента;  $p < 0,05$ , рис. 2).



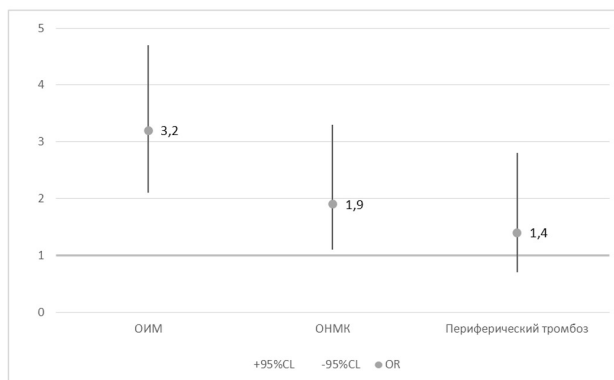
**Рис. 2.** Встречаемость ВТЭ на фоне артериальных тромбозов (1 – ВТЭ, 2 – ВТЭ с артериальным тромбозом).

Частота венозного тромбоземболизма среди пациентов с артериальными тромбозами различных локализаций также превышала таковую у больных без артериальных тромбозов ( $p < 0,05$ ; рис. 3).



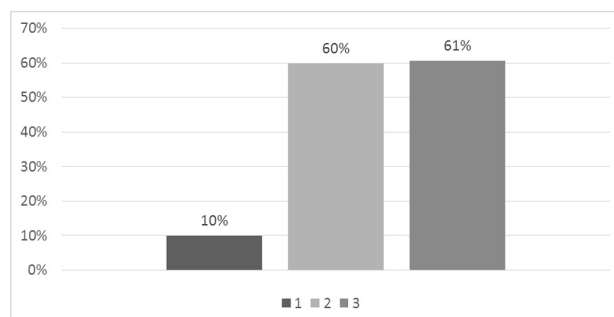
**Рис. 3.** Частота ВТЭ на фоне артериальных тромбозов различных локализаций и без них (1 – ВТЭ без артериальных тромбозов, 2 – периферические тромбозы с ВТЭ, 3 – цервикальные тромбозы с ВТЭ, коронарные тромбозы с ВТЭ).

Таким образом, больные с коронарными, цервикокраниальными и периферическими артериальными тромбозами имели повышенный риск развития фатального ВТЭ (OR 3,2; 1,9; 1,4 соответственно (рис. 4).



**Рис. 4.** Влияние артериальных тромботических событий на развитие ВТЭ, по оси ординат – OR.

Отмечены достоверные различия и по частоте ВТЭ среди больных без артериальных тромботических событий и с тромбозами магистральных артерий различных локализаций в анамнезе (рис. 5,  $p < 0,05$ ).



**Рис. 5.** Частота ВТЭ у лиц с артериальными тромбозами в анамнезе (1 – ВТЭ без артериальных тромбозов, 2 – все артериальные тромбозы с ВТЭ, 3 – коронарные тромбозы с ВТЭ).

Анализ факторов риска сочетания артериальных и венозных тромбозов показал, что компоненты метаболического синдрома влияют на частоту развития ВТЭ у больных с артериальными тромботическими осложнениями. В частности, наличие сахарного диабета определило увеличение вероятности возникновения ВТЭ в 1,5 раза: OR 1,5 (1,1–2,3). Несколько менее значимое влияние на риск венозного тромбоземболизма оказывали ожирение и артериальная гипертензия (табл. 1).

Таблица 1

### Влияние компонентов метаболического синдрома на вероятность развития ВТЭ

Характеристики	ВТЭ	UnivariateOR	P	MultivariateOR	P
Артериальная гипертензия	239 (54,4%)	1,1 (0,5-2,3)	0,72	1,1 (0,5-2,3)	0,7
Ожирение	30 (46,2%)	1,4 (0,8-2,5)	0,13	1,3 (0,7-2,4)	0,3
Сахарный диабет	82 (47,4%)	1,5 (1,1-2,3)	0,01	1,5 (1,1-2,4)	0,02

Исследование гендерных характеристик ассоциации артериальных и венозных тромбозов показало увеличение частоты тромботических осложнений у лиц женского пола OR 1,5 (1,01–1,99).

### Обсуждение

Значительное количество исследований по указанной проблеме не выявило взаимосвязи между артериальными и венозными тромботическими событиями [5]. Более того, если в генезе артериальных тромбозов чаще на первое место выдвигаются изменения на уровне интимы (атеросклероз), то для венозных тромбозов более значимо изменение скорости кровотока и отклонение характеристик просвета венозного сосуда [6].

Существует точка зрения о едином механизме развития артериальных и венозных тромботических событий. При этом следует различать идиопатические и вторичные венозные тромбозы (обусловленные травмой, операцией, применением гормональных препаратов, беременностью), в т.ч. возможное сочетание тромбозов цервикриальной локализации с иммобилизацией [1]. Патофизиологической основой единства атеросклероза и ВТЭ могут быть иммунные нарушения, определяющие эндотелиальную дисфункцию артерий и вен с развитием атеросклеротической бляшки и венозной недостаточности [4]. Одной из версий общности артериальных и венозных заболеваний является влияние дислипидемии на артериальную стенку и на развитие ВТЭ [10]. Дополнительным подтверждением единого происхождения атеросклеротических нарушений и венозных тромбозов является информация о результативности использования статинов на фоне дислипидемии, ассоциированной с ВТЭ [13].

Иные факторы риска развития атеросклероза (ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), гипертоническая болезнь, воспалительный ответ) также могут быть ассоциированы с развитием идиопатических венозных тромбозов [11].

В настоящем исследовании имеются указания на то, что артериальная гипертензия, СД 2 и ожирение в разной степени ассоциируются с развитием венозной недостаточности. Вероятность ВТЭ увеличивалась лишь у больных СД 2 ( $p = 0,02$ ).

Неблагоприятные кардиоваскулярные события (НКС), особенно инфаркт миокарда и внезапная смерть ассоциированы с венозными тромботическими событиями у женщин [15]. В настоящем исследовании зарегистрировано увеличение частоты

ВТЭ у лиц женского пола на фоне атеросклеротического процесса (OR 1,5).

Различия в ассоциации артериальных тромбозов тех или иных сосудистых бассейнов с ВТЭ могут быть обусловлены неодинаковыми последствиями повреждения нестабильной бляшки, что подтверждается и другими исследователями [12]. В настоящем исследовании на 274 человека с коронарными тромбозами у 118 пациентов отмечено сочетание с ТЭЛА. Высокая вероятность совпадения коронарных тромботических событий и ВТЭ обусловлена тенденцией к протромботическому состоянию на фоне атеросклероза, что потенцируется повышением агрегационной активности тромбоцитов и гиперкоагуляцией. Все это располагает к тромбозэмболическим осложнениям: в случае артериальных тромбозов нарушение кровообращения локализуется на уровне нестабильной бляшки; в случае флеботромбозов осложнение не всегда выявляется клиническими методами в ранние сроки, но со временем развивается классическая картина ВТЭ [13].

Определённую информацию к размышлению может дать анализ, посвящённый отдалённым последствиям ВТЭ, когда в течение нескольких лет у больных с венозными тромботическими событиями увеличилась частота выявления инфаркта миокарда [6]. По приведённым в настоящем исследовании данным также можно судить о высокой степени корреляции между артериальными тромботическими событиями (в т.ч. анамнестически) в коронарном бассейне и венозными тромбоземболиями.

Традиционно указывается, что для больных с ВТЭ фактором риска является возраст [15]. По полученным данным средний возраст больных ВТЭ составил  $71,9 \pm 12,4$  года, у больных с артериальными тромботическими событиями –  $72,6 \pm 11,2$  года. В последнем случае нельзя исключать развитие предшествующих артериальных тромбозов в более молодом возрасте.

Наличие взаимосвязи между артериальными и венозными тромботическими событиями открывает определённые горизонты в отношении стратегических подходов к контролю вышеуказанных заболеваний. Прокоагулянтная активность, свойственная атеросклерозу и влияющая на частоту ВТЭ, может быть нивелирована в процессе снижения веса, контроля артериальной гипертензии и использования адекватной медикаментозной профилактики (деагреганты и статины). Обоснованием подобного подхода является вышеупомя-

нутая общность между факторами риска кардиоваскулярных событий и ВТЭ. Данное обстоятельство предполагает изменение жизненного стиля, в т.ч. с использованием диеты, направленной на коррекцию факторов риска. Имеется также необходимость изменения ежедневной физической активности (устранение инактивности), что может редуцировать число тромбоэмболических осложнений [3].

Как правильно отвечать на вопрос о том – одним заболеванием являются артериальные и венозные тромботические события или нет? Более верно говорить о некоторых общих факторах риска, что даёт уникальную возможность изучать оба патологических процесса и разрабатывать профилактические подходы. Факт идиопатического тромбоэмболизма определяет необходимость обследования на предмет возможного атеросклеротического поражения и подбора дальнейших рекомендаций по устранению обстоятельств риска (диета, предусматривающая коррекцию липидного спектра крови, продемонстрировала эффективность у лиц с ВТЭ) [6].

К обстоятельствам, которые требуют дальнейшего изучения, следует отнести факторы эмболического риска проксимальных флеботромбозов и их взаимосвязь с артериальными неблагоприятными событиями [7]. В условиях настоящего исследования не представлялось возможным изучить особенности архитектоники тромба в динамике.

Заслуживает внимания и проблема идиопатического венозного тромбоза, происхождение которого далеко от вторичных венозных тромбозов [8]. Именно первичный ВТЭ по своему генезу может быть близок артериальным тромботическим событиям [11]. Представляется значимым изучение взаимного влияния нефатальных вариантов нарушения артериального и венозного кровообращения (хроническая венозная недостаточность, тромбофлебиты, стенокардия, цереброваскулярная болезнь в виде хронической мозговой недостаточности и пр.) [13].

Таким образом, исследование результатов аутопсии пациентов, пострадавших от кардиоваскулярных проблем, выявило увеличение вероят-

ности венозного тромбоэмболизма на фоне артериальных тромботических событий. Влияние компонентов метаболического синдрома на развитие ВТЭ определяет необходимость изменения стиля жизни у лиц с метаболическими нарушениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Щирая Е.А., Иванов М.А., Бондаренко П.Б. и др. Вопросы реабилитации пациентов с венозными тромбозами на фоне метаболического синдрома // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. – Т. 21. № 2. – С. 696–698.
2. Pitha J. Common features of atherosclerosis and venous disease // *Reviews in Vascular Medicine*. – 2015. – Vol.3.– P. 35–39.
3. Andersson, Jr F.A., Spencer F. Risk factors for venous thromboembolism, F.A. // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – P. 9–16.
4. Becattini C., Agnelli G., Prandoni P. et. al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol.26. – P. 77–83.
5. Agnelli G., Becattini C., Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? // *Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 4. – P. 1886–1890.
6. Prandoni P. Links between arterial and venous disease // *J Intern Med*. – 2007. – Vol. 262. – P. 341–350.
7. Linnemann B., Schindewolf M., Zqouras D. et. al. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? // *Thromb Res* – 2008. – Vol. 121 – P. 743–750.
8. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France // *ThrombHaemost* – 2000. – Vol. 83 – P. 657–660.
9. Ogren M., Bergqvist D., Eriksson H. et. al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies // *Eur Heart J* – 2005. – Vol. 26 – P. 1108–1114.
10. Prandoni P., Ghirarduzzi A. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis // *J ThrombHaemost* – 2006. – Vol. 9 – P. 1891–1896.
11. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et. al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348. – P. 1435–1441.
12. Rauch U., Osende J., Fuster V. et. al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences // *Ann Intern Med*. – 2001. – Vol. 134. – P. 224–238.
13. Franchini M., Mannucci P. Association between venous and arterial thrombosis: Clinical implications. // *J Intern Med*. – 2012. – Vol. 23. – P. 333–337.
14. Prandoni P., Piovella C., Pesavento R. Venous thromboembolism and arterial complications // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 33. – P. 205–210.
15. Tsai A., Cushman M., Rosamond W. et. al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism // *Arch Intern Med*. – 2002. – Vol. 162. – P. 1182–1189.

Поступила 08.02.2016